

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 77

L'ÉVOLUTION ÉLOIGNÉE DES CIRRHOSSES PIGMENTAIRES DÉPIGMENTÉES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Juin 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre CORMIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 7 Janvier 1939, à LYON (69)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

L'ÉVOLUTION ÉLOIGNÉE DES CIRRHOSSES PIGMENTAIRES DÉPIGMENTÉES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Juin 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre CORMIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 7 Janvier 1939, à LYON (69)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.
Professeurs Honoraires : MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATT
MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT.	Clinique chirurgicale or- thopédique et trauma- tologique	MM. CREYSSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Bey- routh).	Clinique carcinologique ..	DARGENT.
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale	DECHAUME.	Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Chimie organique et toxico- logie	CHAMBON.	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul.
Clinique chirurgicale B ..	WERTHEIMER.	Anatomie	LATARJET.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT	Clinique médicale D	GIRARD Marce
Clinique médicale C	CROIZAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Chimie biologique et médi- cale	ENSELME.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Radiologie	PAPILLON.
Pharmacie galénique	REVOL.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge .	JEUNE.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Thérapeutique	GONIN.
Médecine du travail	BOURRET.	Bactériologie	MONNET.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physiologie B	CHATONNET
Botanique et cryptogamie .	NETIEN.	Clinique endocrinologique .	GUINET.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique de chirurgie ortho- pédique	TRILLAT
Chimie analytique phar- maceutique	BADINAND.	Clinique stomatologique .	FREIDEL.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	MARION
Médecine légale et déon- tologie	ROCHE.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique .	Jose
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Histologie et embryologie .	DORCHE.
Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	MOUNIER- KUHN.	Chimie	DUMONT Lou
Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.	Physiologie A	PERROT.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie	THIERS.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire .	CIER J.-F.
Clinique de pneumo-phi- siologie	BRUN.	Clinique de chirurgie car- diaque	PERRIN J.
		Clinique médicale infantile	MICHAUD Pie
		Clinique gynécologique ..	SARROUY Ch
		Clinique des maladies in- fectieuses	MATHIEU.
		Biologie médicale et phar- macodynamie	X...
		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET.
Hygiène et climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.
Pharmacie chimique et Pharmacologie	CIER André.
Médecine générale	PONT Maurice.
Médecine générale	TRAEGER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger.	Anesthésiologie	MM. MICHEL.
Hygiène	THIVOLET.	Pédiatrie et puériculture ..	FRANÇOIS.
Electro-radiologie	PINET.	Chirurgie générale	MICHOULIER
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Dermatologie	COLOMB.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	LAMBERT.
Pathologie expérimentale ..	JOUVET.	Médecine générale	FRIES.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	GILLY.
Anatomie pathologique ..	TOMMASI.	Médecine générale	ROBERT.
Electro-radiologie	BUFFARD.	Anatomie	BOUCHET.
Médecine générale et thé-		Pédiatrie	BETHENOD
rapeutique	LEJEUNE.	Immunologie, sérologie, hé-	
Stomatologie	de MOURGUES F.	matologie	GERMAIN.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Pédiatrie	LARBRE.
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	Chirurgie générale	SOUSTELLE
Pédiatrie	ROMAGNY.	Médecine générale	VIALA.
Médecine générale	DELAHAYE.	Bactériologie, parasitologie,	
Anesthésiologie	DELEUZE.	virologie	VINCENT.
Electro-radiologie diagnostic		Pneumo-phthisiologie	KALB.
et thérapeutique	GIRAUD.	Médecine légale	COLIN.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

ématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Biologie médicale et phar-	
istologie et embryologie ..	GIROD.	macodynamie	MM. FAUCON.
Chimie biologique	GRAS.	Physiologie	FLANDROIS.
Chimie analytique	MALLEIN.	Bactériologie	VIALIER-
Hygiène	RIFFAT.	Pharmacie galénique	RAYNARD
			ROLLET.

AGREGES EN EXERCICE

Ophthalmologie	MM. BONAMOUR.	Orthopédie	MM. FAYSSE.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Oto-rhino-laryngologie ..	GAILLARD.
	Georges.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	DEVIC.	Ophthalmologie	HUGONNIER
Obstétrique	DUMONT	Chirurgie générale	MARET.
	Martial.	Médecine générale	MORNEX.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	NORMAND.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Médecine générale	PERRIN André
Chirurgie générale	SAUBIER.	Stomatologie	DUMAS.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Obstétrique	GARMIER.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Médecine générale	NOEL.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Orthopédie	SCHNEPP
		Chirurgie générale	MOUNIER-KUHN
			Alain.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. VACHON

Assesseurs : MM. GONIN, REVOL et PLAUCHU

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE

In memoriam.

A MA MERE

Elle nous a toujours aidé par sa compréhension et ses sacrifices à l'accomplissement de nos études médicales. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre très affectueuse reconnaissance.

A MA FEMME

Puisse simplement notre union, demeurer toujours ce qu'elle est.

A MON FILS

A TOUTE NOTRE FAMILLE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VACHON

Professeur de Pathologie Médicale

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail.

Il y a bientôt trois ans que nous sommes entré dans son service. Par sa pensée claire et précise, il nous a initié aux difficultés de la gastro-entérologie. Mais autant que notre admiration au Maître, nous sommes heureux de pouvoir dire aujourd'hui notre respectueuse gratitude et notre fidèle attachement à celui dont nous avons pu, maintes fois, apprécier la bienveillance et l'aimable disponibilité.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR GONIN

Professeur de Thérapeutique

Nous avons eu l'honneur d'être externe dans son service. Nous avons gardé de ce semestre le souvenir d'une atmosphère aussi enrichissante médicalement que par son ambiance courtoise et humaine. Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL

Nous n'avons pas eu la chance d'être son élève. Il nous a fait un grand honneur en acceptant de nous juger. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PLAUCHU

Importante a été sa participation à ce travail qui lui doit ce critère décisif qu'est la lecture des coupes histopathologiques.

Mais notre reconnaissance ne saurait oublier celui qui a guidé nos premiers pas au lit du malade et nous a introduit avec dynamisme au vif de la pratique médicale.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DESPIERRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MATHIEU

MONSIEUR LE DOCTEUR A. CHARRAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GONIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON

Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'externe.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

Dont nous avons eu la chance d'être
l'interne.

AU DOCTEUR M. LEHMANN

Ses conseils et son expérience ont
amicalement guidé notre pratique de
chaque jour.

AU DOCTEUR P. PALIARD

Il nous a apporté une aide précieuse
pour ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expres-
sion de notre reconnaissance.

A MADAME ET MONSIEUR M. BRUN

A MADAME ET MONSIEUR A. HORVILLEUR

A TOUS NOS CAMARADES DE FACULTÉ ET D'EXTERNAT

A TOUS NOS AMIS

Nous dédions cette thèse.

INTRODUCTION

Si le problème du traitement des hémochromatoses possède actuellement une importante bibliographie, il n'existe à notre connaissance pratiquement pas de documents relatifs à l'avenir éloigné des hémochromatoses après élimination de leur surcharge en fer.

Cette élimination se traduit par le retour à un taux normal ou même parfois inférieur de la sidérémie et parallèlement à une disparition de la surcharge pigmentaire du foie à l'examen histopathologique d'un fragment prélevé par ponction biopsie et coloré par le ferrocyanure de potassium.

Nous adopterons donc le terme d'hémochromatose dépigmentée lorsque ces deux critères biologique et anatomique sont réunis.

Cette étude, que M. le Professeur Vachon a bien voulu nous confier, portera sur 5 observations de malades suivis d'assez longue date dans son service et ceci depuis la découverte de leur maladie.

Un temps relativement long, encore qu'assez variable, a été nécessaire pour « dépigmenter » ces malades. Puis la ponction biopsie hépatique ayant affirmé l'élimination de la surcharge en Fer, le problème s'est posé de savoir quelle attitude adopter vis-à-vis de tels malades.

Notre étude s'attachera donc à cette seconde phase du traitement, phase d'entretien en quelque sorte.

Nous aurons rappelé dans un premier temps les grandes modalités du traitement, ses indications et quel traitement ont reçu ces cinq malades avant leur dépigmentation.

Nous examinerons ensuite quel était leur état lorsque l'élimination de la surcharge en fer a été obtenue, tant du point de vue clinique que biologique et anatomique.

C'est enfin l'analyse des conséquences évolutives physiopathologiques et cliniques de la suspension de tout traitement qui nous amènera à envisager la nécessité, les modalités et les conséquences possibles d'un tel traitement d'entretien.

CHAPITRE PREMIER

LES OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation 1

M. GAG..., gardien de la paix, 38 ans. Malade traité depuis fin 1958. Il s'agit d'une hémochromatose avec diabète. La dépigmentation est obtenue après 25 litres de saignées.

1) *Avant traitement :*

Malade se plaignant d'hépatalgies et présentant une hépatomégalie, un diabète, une mélanodermie ; pas d'impuissance ; pas d'atteinte cardiaque. Ethylisme moyen.

Fer sérique : 360 μ g. C.S. : 86 %.

Glycosurie : 77 g/jour. H.G.P. : 1,79 - 2,34 - 2,63 - 2,91 - 2,25.

Numération : G.R. 4.100.000. V.G. : 1,03.

Protéine : 70 g/litre s = 38,5. g = 31,5. s/g = 1,22.

Prothrombine : 73 %. Réactions de floculation négatives.

17 céstéroïdes = 15 mg/jour.

Ponction biopsie hépatique = Surcharge pigmentaire ferrique diffuse des cellules hépatiques et sclérose inflammatoire (Dr Plauchu).

2) *Le traitement :*

Le malade a été dépigmenté par 25 litres de saignées réparties sur 22 mois. Il a reçu pour son diabète, qui est allé en s'améliorant, 20 unités d'insuline par jour pendant deux mois puis des sulfamides hypoglycémiants, enfin a été équilibré

par le seul régime. Il a reçu, en outre, 100 mg de testostérone deux fois par mois.

3) *Résultat après traitement = au moment de la dépigmentation :*

Traitement bien toléré ; reprise de poids. A pu reprendre son travail. Les hépatalgies et l'hépatomégalie ont disparu. La mélanodermie a régressé. La glycosurie a disparu.

Fer sérique : 90 µg. I.B.C. : 375 µg. C.S. : 24 %.

Numération : G.R. 4.090.000. Hb : 84 %. V.G. = 1,02.

Prothrombine : 85 %. Protéines : 78 g/l. s = 43. g = 35. s/g = 1,20.

H.G.P. = 0,87 - 1,02 - 1,28 - 1,37 - 0,65.

Tests hépatiques : M.L. = 0,5. Hanger = 0. R.C. = 0. B.S.P. = 1/4 h = 5 % ; 3/4 h = 2 %.

Ponction biopsie hépatique = Pas de traces d'hémochromatose.

Perls négatif (Dr Plauchu).

4) *L'évolution depuis la dépigmentation :*

Après 10 mois d'arrêt des saignées, la sidérémie remonte à 285 µg. C.S. = 86 %. Les saignées sont alors reprises : soustraction de 3 litres en deux mois = Fer sérique 25 µg. C.S. : 7 %.

Un nouvel arrêt des saignées est alors tenté. Il dure cette fois une année. Au bout de ce temps : Fer sérique 325 µg. C.S. : 84 %. Les saignées sont à nouveau reprises au rythme de deux saignées de 400 cc par mois pendant deux mois, puis une saignée de 400 cc tous les mois et demi. Enfin elles sont pratiquées de manière discontinue. En 9 mois (novembre 1963 à juillet 1964), le malade a eu 4 saignées de 400 cc. Arrêt total en juillet 1964. La sidérémie pendant ce temps oscille entre des chiffres de 60 à 195 µg.

En décembre 1965, une hypersidérémie à 250 µg avec C.S. = 70 % implique une nouvelle reprise des saignées. Deux saignées de 400 cc en 15 jours ramène la sidérémie à 45 µg en janvier 1965.

Les numérations globulaires contemporaines sont normales. La plus basse (avril 1964) = 4.200.000. Hb = 12,3.

Janvier 1965 : Myélogramme = Moelle riche très nettement érythropoïétique et plasmocytaire. Etude des sidéroblastes = Fer abondant intra et extra-cellulaire (Dr Morel).

Diamètre moyen des hématies = 7,17 µ.

Enfin à noter que depuis juillet 1964, le malade prend 3 capsules de Desferrioxamine buccale par jour.

Observation 2

M. DUM..., 52 ans, chauffeur routier. Malade traité depuis fin 1959. Il s'agit d'une hématochromatose avec diabète. La dépigmentation est obtenue après 22 litres de saignées.

1) Avant traitement :

Ethylique chez qui le début a été marqué par l'apparition d'une glycosurie. Hépatomégalie, mélanodermie importante. Pas de signes cliniques endocriniens, ni cardiaques.

Fer sérique : 220 μ g. C.S. = 75 %.

Numération : G.R. = 3.900.000. V.G. = 1,25.

Protéines : 59 g/l. s = 40. g = 19. s/g = 2,1.

Prothrombine : 87 %. Réactions de floculation = négatives.

17 céstostéroïdes = 8,4 mg/jour.

H.G.P. = 0,99 - 2,13 - 2,76 - 2,21 - 1,54.

Glycosurie = 11 g/jour.

Ponction biopsie hépatique = Sclérose annulaire dense et inflammatoire sans stéatose. Les cellules du parenchyme hépatique sont bourrées de pigments ferriques (Dr Plauchu).

2) Le traitement :

Le malade a été dépigmenté par 22 litres de saignées réparées sur 2 ans et 4 mois.

Le diabète a été traité par le régime et les sulfamides hypoglycémiants.

3) Résultats après traitement : au moment de la dépigmentation :

Très bonne tolérance du traitement. Bonne prise de poids. Mélanodermie en nette régression. Régression totale de l'hépatomégalie.

Fer sérique = 100 μ g. I.B.C. = 320 μ g. C.S. : 31 %.

Numération = 5.300.000. V.G. = 1.

Protéines totales = 72 g/l. s = 46,5. g = 25,5. s/g = 1,82.

Prothrombine : 98 %. Réactions de floculation : négatives.

H.G.P. = 1,13 - 1,63 - 1,88 - 1,20 - 0,92.

Ponction biopsie hépatique = Foie normal ; de très légères traces de pigments (Dr Plauchu).

4) L'évolution depuis la dépigmentation :

On a poursuivi le traitement par saignées au rythme d'une saignée de 350 cc tous les mois et demi pendant 6 mois.

Le fer sérique s'est élevé à 265 μ g. Le rythme des saignées

a été porté à une saignée de 350 cc tous les mois depuis octobre 1962 : le Fer sérique depuis cette époque a évolué entre 60 et 150 μ g.

Dernière H.G.P. = 1,30 - 1,86 - 2,40 - 1,42 - 1,06.

Prothrombine : 80 %. Réactions de floculation négatives.

Observation 3

M. ROL..., 52 ans, monteur électricien.

Malade traité depuis juin 1957. Il s'agit d'une hémochromatose sans diabète. La dépigmentation a été obtenue après 52 litres de saignées.

1) Avant traitement :

Ethylisme à 2 litres par jour ; hépatomégalie modérée. Douleurs de l'hypochondre droit. Mélanodermie moyenne. Impuissance ; diminution de la pilosité faciale ; pas de diabète ; courbe d'hyperglycémie provoquée normale ; pas de signes cardiaques.

Fer sérique = 320 μ g.

Numération : G.R. = 3,710.000. V.G. = 1,2.

Protéines : 70 g/l. s = 40. g = 30. s/g = 1,33.

Prothrombine = 66 %. Réactions de floculation : Mac Lagan 8. Hanger +++.

17 céstostéroïdes = 3,84 mg/jour.

Ponction biopsie hépatique = Sclérose hépatique importante inflammatoire. Pas de stéatose. Cellules hépatiques truffées de pigments ocres (Dr Plauchu).

2) Le traitement :

Le malade a été dépigmenté après 52,600 litres de saignées réparties sur près de 5 ans.

Il a reçu 100 mg de testostérone tous les 15 jours.

3) Résultats après traitement : au moment de la dépigmentation :

L'état général est bon. Le poids en progression.

L'hépatomégalie a disparu. La mélanodermie a diminué.

Fer sérique = 20 μ g. I.B.C. : 365 μ g. C.S. : 5 %.

Numération : G.R. 3.670.000. Hb = 72 %. V.G. = 0,98 %.

Protéines : 68 g/l. s = 44. g = 24. s/g = 1,83.

Prothrombine : 88 %. Réactions de floculation : Mac Lagan 2,25 Hanger ++. Rouge colloïdal ++.

17 céstostéroïdes = 6,70 mg/jour.

H.G.P. = 0,90 - 1,41 - 1,50 - 0,85.

Ponction biopsie hépatique = Pas d'hémochromatose. Perls négatif (Dr Plauchu).

4) *L'évolution depuis la dépigmentation :*

Les saignées ont été interrompues de mai 1962 à mai 1963. Le fer sérique s'est élevé à 310 µg. Les saignées ont été alors reprises de manière continue au rythme d'une saignée de 400 cc tous les 20 jours. Chute de la sidérémie à 50 µg.

Les saignées ont été suspendues en janvier 1964 jusqu'en août 1964 (remontée à 300 µg). En 40 jours, associées à 3 capsules de Desferrioxamine par jour, ont été pratiquées 4 saignées totalisant 1,500 litre. Elles ont abaissé la sidérémie à 75 µg, mais aggravation de l'anémie (fin septembre 1964) : 2.820.000 G.R. Hb = 59 %. A cette date, nouvelle interruption des saignées. Bilan hématologique (décembre 1964) : G.R. 3.510.000. Hb = 68 %.

Myélogramme normal avec érythroblastose discrète.

Diamètre globulaire moyen = 7,7 µ.

Fer sérique (février 1965) = 45 µg.

Observation 4

M. SAL..., 43 ans, ouvrier métallurgiste.

Malade traité depuis fin 1958. Il s'agit d'une hématochromatose avec état paradiabétique. La dépigmentation est obtenue après 53 litres de saignées et 90 grammes de Desferrioxamine injectable.

1) *Avant traitement :*

Ethylisme très modéré ; hépatomégalie constatée dès 1953. Mélanodermie discrète ; pas de signes endocriniens, ni cardiaques. Apparition pendant quelques jours d'une glycosurie après delta-cortisone.

Fer sérique = 260 µg. C.S. : 85 %.

Numération : G.R. 3.700.000. V.G. = 1,06.

Protéines : 71 g/l. s = 42,5. g = 28,5. s/g = 1,5.

Prothrombine : 93 %. Réactions de floculation : Hanger ++, Mac Lagan 2, Rouge colloïdal ++.

H.G.P. = 1,03 - 1,63 - 2,55 - 2,18 - 1,31.

17 céstéroïdes = 14,5 mg/jour.

Ponction biopsie hépatique = Sclérose lobulante assez importante, mais la plus grande partie de ces lobules, qui ne contient aucune stéatose, est constituée par des cellules qui sont truffées de pigments ocres (Dr Plauchu).

2) *Le traitement :*

Le malade a été dépigmenté par 53 litres de saignées réparties sur 4 ans 1/2 ; au rythme de 400 cc tous les 10 jours.

3) *Résultats après traitement : au moment de la dépigmentation :*

Bonne tolérance du traitement ; prise de poids. A pu reprendre son travail. Mais l'hépatomégalie persiste sans modification. Mélanodermie très discrète.

Fer sérique = 160 µg. I.B.C. = 355 µg. C.S. : 42 %.

Numération : G.R. 4.900.000. Hb = 16 gr. V.G. = 1,08.

Protéines : 73 g/l. s = 43. g = 30. s/g = 1,40.

Prothrombine : 84 %. Réactions de floculation = Hanger +. Mac Lagan 2. Rouge colloïdal +.

H.G.P. = 1,02 - 1,37 - 1,20 - 0,80 - 0,65.

Ponction biopsie hépatique = Cirrhose annulaire ; pratiquement pas de pigments (Dr Plauchu).

4) *Evolution depuis la dépigmentation :*

Le malade a reçu d'abord 90 grammes de Desferrioxamine en 2 mois à la dose de 1.500 mg intramusculaire par jour.

Le fer sérique s'est néanmoins de nouveau élevé à 230 µg, ce qui a contraint à reprendre les saignées d'abord au rythme de 400 cc, puis de 450 cc tous les jours, ceci pendant 6 mois 1/2.

Le fer sérique s'est progressivement abaissé jusqu'à 30 µg.

Les saignées ont alors été suspendues. En décembre 1964, le fer sérique est à 125 µg.

Dernière numération (décembre 1964) : G.R. 4.860.000. Hb : 16 gr. V.G. = 1,04.

A noter que le malade a pris pendant 14 mois, 3 capsules par jour de Desferrioxamine.

Observation 5

M. ABR..., 43 ans.

Malade traité depuis janvier 1962. Il s'agit d'une hémochromatose avec diabète. La dépigmentation est obtenue après 30

litres de saignées et 150 grammes de Desferrioxamine injectable.

1) *Avant traitement :*

Installation d'un diabète grave avec amaigrissement de 10 kgs et glycémie à 2,65 g/l. C'est ce diabète qui a révélé l'hémochromatose. Ethylisme. Hépatomégalie. Mélanodermie. Pas de retentissement cardiaque ni endocrinien.

Fer sérique = 265 µg. C.S. : 84 %.

Numération : G.R. = 5.000.000. V.G. = 1.

Protéines : 65 g/l. s = 42. g = 28. s/g = 1,82.

Prothrombine : 72 %. Réactions de floculation négatives.

Glycémie : 2,65 g/l.

Ponction biopsie hépatique = Cellules hépatiques non stéatosiques, toutes pigmentées. Sclérose cirrhotique discrètement pigmentée. Perls très positif (Dr Plauchu).

2) *Le traitement :*

Le malade a été dépigmenté par 30 litres de saignées réparties sur 2 ans avec association pendant 15 mois de Desferrioxamine parentérale. Son diabète a d'abord nécessité 70 unités d'insuline qui ont pu être réduites successivement à 27, 18, puis 12 unités.

3) *Résultats après traitement : au moment de la dépigmentation :*

L'état général est bon. Prise de poids. Le diabète est équilibré avec 12 unités d'insuline par jour. Régression de l'hépatomégalie.

Fer sérique = 115 µg. I.B.C. = 245 µg. C.S. : 46 %.

Numération : G.R. = 4.600.000. Hb = 14,6 g. V.G. = 0,99.

Protéines : 73 g/l. s = 46. g = 27. s/g = 1,70.

Glycémie = 1,45 g/l.

Ponction biopsie hépatique = Par la moindre pigmentation. Perls négatif (Dr Plauchu).

4) *Evolution depuis la dépigmentation :*

Les 4 premiers mois, le malade continue à avoir une saignée de 400 cc tous les 10 jours et 2 ampoules de Desferrioxamine (soit 1 gramme) tous les 2 jours intramusculaires.

L'autre part, il prend 3 capsules par jour de Desferrioxamine orale.

En mai 1964 :

Le fer sérique est à 100 μ g. C.S. : 26 %.

Tout traitement (à l'exception de la Desferrioxamine orale) est arrêté, mais en octobre 1964 la sidérémie est déjà à 240 μ g. Trois saignées de 600 cc (1 par mois pendant 3 mois) abaissent la sidérémie à 185 μ g en février 1965. Elles ont été associées à 2 capsules par jour de Desferrioxamine orale.

Le malade reçoit 15 à 18 unités d'insuline par jour.

CHAPITRE II

RAPPEL DE LA CONDUITE DU TRAITEMENT DANS LES HEMOCHROMATOSES

I. — Les moyens thérapeutiques

Nous n'envisagerons pas ici les traitements symptomatiques (androgénothérapie, traitement du diabète, etc.) qui sortent de notre propos, mais seulement ceux qui concernent l'élimination du Fer.

Ils sont de deux ordres :

a) *L'élimination du fer* par les saignées répétées et *son excrétion urinaire* par les médicaments mobilisateurs et éliminateurs du Fer : les chélateurs (les deux méthodes peuvent être conjuguées).

b) *La réduction des apports ferriques*, plus accessoire, est représentée par le régime ferriprive et les médicaments destinés à freiner l'absorption intestinale du fer (en principe la desferrioxamine par voie orale).

A. — LES SAIGNÉES.

Méthode innovée par Davis et Arrowsmith en 1950, elle se base sur le fait que chez ces malades, une partie au moins du Fer stocké depuis des années dans les viscères reste mobilisable pour reconstituer la charge hémoglobinique des hématies après soustraction sanguine. Ces

réserves de fer disponibles expliquent la tolérance aux saignées répétées.

Et de nombreux auteurs ont maintenant fait la preuve de l'efficacité et de la remarquable tolérance de cette thérapeutique. La quantité et le rythme des saignées varient suivant les auteurs, depuis 300 à 500 cc par semaine (Caroli), jusqu'à deux ou trois saignées de 500 cc par semaine (Davis, Myerson). De toute manière, chez la plupart des auteurs, la somme des soustractions sanguines dépasse, sur une durée de deux à trois ans, le total de 40 litres ; nos malades ont pour la plupart subi des saignées de l'ordre de 400 à 500 cc et ceci à un rythme, en général, d'une saignée tous les huit jours. La durée du traitement est très variable, pouvant se prolonger pendant 3 et même 5 ans et la quantité de sang soustraite pour obtenir la dépigmentation pouvant varier de 22 litres (obs. 2) à 53 litres (obs. 4).

B. — LES CHÉLATEURS ET LA DESFERRIOXAMINE (1).

Nous ne citerons que pour mémoire les chélateurs non sélectifs :

— *L'E.D.T.A.*, qui provoque une sidérurie trop faible pour être efficace.

— *Le Versénol*, d'action à peine supérieure.

— *Le D.P.T.A.*, nettement plus actif mais non sélectif et dont l'emploi prolongé expose aux dangers de l'élimination d'autres ions métalliques.

— *La Pénicillamine*, enfin, a été surtout utilisée dans l'hydrargisme et la maladie de Wilson.

La *Desferrioxamine* a, par contre, une action à la fois plus puissante et surtout sélective.

(1) Desferal Ciba.

Elle est présentée sous forme injectable pouvant être mise en perfusion intraveineuse mais, surtout, plus simplement introduite par voie intramusculaire.

La dose quotidienne optimum paraît de l'ordre de 1 g à 1,50 g si l'on se base sur les résultats de la sidérurie provoquée. Les injections doivent être répétées tous les jours ou au maximum tous les deux jours, car l'élimination du fer diminue rapidement dès le second jour après l'injection.

La tolérance est en général bonne. Un seul accident (hémorragie avec plaquettopénie dans une hémochromatose secondaire) a été rapporté par Albahary : la responsabilité de la Desferrioxamine semble douteuse.

La sidérurie, chez les hémochromatosiques, est en général appréciable, de l'ordre de 10 mg à 15 mg par jour. Wöhler a avancé des chiffres de 30 mg par jour.

De toute manière, les résultats sont très favorables particulièrement en ce qui concerne l'amélioration de l'état général fréquente et précoce.

Dans nos observations, elle a toujours été associée aux saignées.

C. — L'ASSOCIATION : SAIGNÉES ET DESFERRIOXAMINE.

Il faut, en effet, envisager l'intérêt de l'association thérapeutique des saignées et de la Desferrioxamine. Il apparaît logique d'additionner l'une à l'autre les deux actions bien différentes des saignées et de la sidérurie provoquée par la Desferrioxamine. Ceci d'autant plus que ces deux traitements pris séparément sont notoirement bien tolérés.

D. — LE RÉGIME FERRIPRIVE.

Son importance ne peut être que relative. Très rares sont en effet les aliments qui ne contiennent pas de fer, au moins en petite quantité.

Il est néanmoins facile de supprimer, tout en conservant une alimentation variée et équilibrée, les aliments riches en fer : bouillons de viande et abats, levures et germes de blé, jaunes d'œufs, certains légumes verts (cressons, épinards, pois, persil, endives) et tous les légumes secs, le vin enfin ce qui renforce les conseils de tempérance chez les malades volontiers éthyliques.

On prescrira, par contre, l'usage des aliments pauvres en fer : lait, beurre, huile, crème, blanc d'œuf, légumes verts (sauf ceux indiqués ci-dessus), agrumes et fruits frais (sauf les groseilles), le sucre, le miel et la confiture.

E. — LES MÉDICAMENTS DESTINÉS A FREINER L'ABSORPTION INTESTINALE DU FER.

L'hydroxyde d'alumine, les phosphates (sous forme de phosphate de chaux ou de phytine) réduiraient l'absorption du fer. En fait, Bothwell nie l'efficacité des phosphates.

Mais le problème le plus important est celui de la Desferrioxamine orale, qui bloquerait l'absorption intestinale du fer. Ce point est évidemment fort intéressant comme traitement prophylactique de la recharge en fer des malades dépigmentés, donc dans le cadre d'un traitement d'entretien. Nous y reviendrons plus longuement à ce propos.

II. — Les indications thérapeutiques : le choix du malade

Le démembrement en différentes formes étiologiques et les différents aspects cliniques de la maladie hémochromatosique impliquent avant de décider d'une thérapeutique, en particulier déplétive, d'envisager son opportunité, de prévoir son efficacité, de redouter ses inconvénients.

1° LES HÉMOCHROMATOSES PRIMITIVES OU IDIOPATHIQUES PURES réalisent l'indication typique du traitement. Elles sont justiciables du double traitement par saignées et Desferrioxamine.

L'anémie, tout au moins modérée (d'ailleurs relativement fréquente au début de la maladie), ne constitue absolument pas une contre-indication. Bien au contraire, la thérapeutique la corrige en général.

Le seul problème est celui des hémochromatoses avec atteinte cardiaque. En fait, les accidents paraissent assez exceptionnels et si la prudence thérapeutique s'impose, ces cas ne constituent pas non plus une contre-indication, d'autant que certains (Grosberg, Mirouze) ont rapporté des améliorations de cardiopathies par les saignées. L'âge ne constitue pas non plus une contre-indication et un état général touché, s'il peut parfois requérir des réinjections de plasma, ne doit pas non plus faire renoncer aux saignées.

2° POUR CE QUI EST DU PROBLÈME DES HÉMOCHROMATOSES DES ÉTHYLIQUES, il faut individualiser deux aspects différents :

a) *Les hémochromatoses vraies des éthyliques*, dont le tableau clinique est semblable à celui des hémochromatoses idiopathiques et chez qui les indications sont les mêmes, en insistant, bien entendu, sur la suppression de toutes boissons alcoolisées.

b) *A l'opposé, les syndromes pigmentaires (avec parfois mélanodermie et diabète) survenant chez des cirrhotiques décompensés*, où l'ascite, les œdèmes, les hémorragies ont fait leur apparition. L'hypersidérémie y est plus inconstante. Les tests biologiques témoignent de la sévérité de l'atteinte du foie et la ponction biopsie hépatique (lorsque le taux de prothrombine l'autorise) montre, associée à la stéatose et à la sclérose, une surcharge pigmen-

taire d'ailleurs souvent moindre que dans l'hémochromatose vraie. Chez ces « cirrhotiques pigmentés », la thérapeutique habituelle des hémochromatoses n'a aucune raison d'être et serait même néfaste : les saignées sont formellement contre-indiquées chez ces malades dénutris et hypoprotidiques et la recherche d'une élimination urinaire du fer nous paraît totalement inutile.

La distinction entre hémochromatose secondaire et syndrome pigmentaire chez un cirrhotique est le plus souvent évidente. Néanmoins, dans les cas où l'indication des saignées resterait difficile, Mirouze insiste sur la valeur pour leur mise en œuvre d'une augmentation importante de la sidérémie et du coefficient de saturation et surtout de la positivité de l'épreuve à la Desferrioxamine.

III. — Les malades traités dans de telles conditions

Nous avons recueilli, dans le Service de M. le Professeur Vachon, dix observations d'hémochromatoses qui avaient répondu aux indications thérapeutiques précitées ; qu'il s'agisse d'hémochromatoses idiopathiques ou d'hémochromatoses vraies chez des éthyliques.

Ont été éliminés les dossiers des malades dont le traitement avait été trop court (déplétions insuffisantes) ou trop irrégulièrement suivi.

Ces dix observations (neuf hommes, une femme) ont été l'objet d'un contrôle clinique, biologique et anatomique régulier pendant toute la durée du traitement échelonné sur 5 à 7 ans. Sur ces dix observations, figurent les cinq cas d'hémochromatoses dépigmentées que nous avons présentés au chapitre premier et qui font l'objet de ce travail.

Les cinq autres concernent des malades chez qui le taux de fer sérique est resté élevé, malgré un traitement prolongé :

— M. Per..., 32 ans, tisseur. Ethylique. Hémochromatose avec état paradiabétique, hypopilosité sans impuissance. En janvier 1965, 34 l. de saignées et 165 g. de Desferrioxamine. Fer sérique : 280 μ g ; C.S. : 80 %.

— M. Val..., 29 ans, emballer. Ethylique. Hémochromatose avec diabète, impuissance. En décembre 1964, 30 l. de saignées et 150 g. de Desferrioxamine. Fer sérique : 350 μ g ; C.S. : 100 %.

— M. Gra..., 36 ans, ouvrier spécialisé. Hémochromatose sans troubles de la glycorégulation, impuissance. En avril 1964 : 23,5 l. de saignées et 150 g. de Desferrioxamine. Fer sérique : 280 μ g ; C.S. : 70 %.

— Mme Mor..., 46 ans, ouvrière. Hémochromatose avec diabète sévère. Pas de retentissement endocrinien. En février 1964 : 23,3 l. de saignées, et 159 g. de Desferrioxamine. Fer sérique : 180 μ g ; C.S. : 62 %.

— M. Cho..., 50 ans, plâtrier-peintre. Ethylisme modéré. Hémochromatose sans troubles de la glycorégulation, impuissance. En novembre 1964 : 12,4 l. de saignées et 121 g. de Desferrioxamine ; fer sérique : 160 μ g ; C.S. : 38 %.

1° *Ainsi du point de vue clinique*, sur les dix observations nous avons :

- 5 hémochromatoses avec diabète ;
- 2 avec état paradiabétique ;
- 3 sans troubles de glycorégulation.

Tous présentaient une mélanodermie parfois discrète, ailleurs importante.

Quatre d'entre eux présentaient des troubles génitaux à type d'impuissance ; un autre un hypopilosité.

Aucune ne présentait d'atteinte cardiaque.

Enfin cinq d'entre eux étaient des éthyliques patents (2 à 3 litres par jour). Chez les autres, l'éthylisme était absent ou modéré.

2° *Du point de vue thérapeutique* :

— Trois ont été traités par saignées seules : ce sont tous trois des malades qui ont été dépigmentés (Obs. 1, 2, 3).

— Les sept autres ont reçu un traitement mixte : saignées et Desferrioxamine. Parmi eux, deux ont été dépig-

mentés (Obs. 4 et 5). Il est juste de préciser que ne disposant à ce moment que d'une quantité limitée de Desferrioxamine, ce traitement n'a comporté que 90 g (Obs. 4) et 150 g (Obs. 5) de Desferrioxamine.

— Enfin, parmi nos cinq malades dépigmentés, trois ont reçu de la Desferrioxamine buccale.

Parmi les cinq malades non dépigmentés :

— L'un (Obs. Cho...) a une sidérémie voisine de la normale : 160 μ g.

— Un autre (Obs. Val...) a présenté une hyposidérémie à 65 μ g en septembre 1964, mais remontée sous traitement à 350 μ g en décembre 1964.

Nous les avons éliminés de notre étude :

— Car les chiffres relativement haut (160 μ g dans l'Obs. Cho...) ou transitoires (Obs. Val...) étaient sujets à caution.

— Car aucune ponction biopsie n'a encore affirmé chez eux une dépigmentation anatomique.

— Car enfin ce travail se propose d'étudier une évolution des malades dépigmentés et même si ces deux malades l'étaient, notre recul serait insuffisant.

Nous nous limiterons donc aux cinq observations dont la dépigmentation a été certaine, remontant pour le plus ancien à 1960, pour le plus récent à 1964.

CHAPITRE III

LES RESULTATS OBTENUS APRES L'ELIMINATION DE LA SURCHARGE EN FER

I. — L'amélioration clinique

Il faut d'abord insister sur la bonne tolérance du traitement : aucun incident n'a été observé.

L'état général était bon ; la prise de poids était constante. L'asthénie a régressé et la plupart de nos malades ont pu reprendre une activité professionnelle normale.

Les douleurs hépatiques, si elles existaient, ont disparu (Obs. 1 et 3). L'hépatomégalie a disparu totalement dans 4 cas sur 5. Une hépatomégalie, connue depuis 1953, n'a pas régressé (Obs. 2).

La mélanodermie a constamment régressé, mais de façon plus ou moins importante. L'impuissance (notée chez un de nos malades) demeure inchangée (Obs. 3). Il n'a été noté aucun incident d'insuffisance cardiaque. Quant aux troubles de la glycorégulation, ils seront étudiés à propos du bilan biologique.

Enfin, dans l'ensemble, chez ces malades plus ou moins éthyliques, un effort de discipline a été fait quant à l'observation d'un régime peu ou non alcoolisé.

On a, d'autre part, insisté (Mirouze) sur le caractère favorisant de l'hémochromatose dans le développement d'associations morbides : incidence des cancers, des syndromes polyarthritiques, des manifestations athéro-scléreuses. Nous n'en avons personnellement pas observées.

II. — Normalisation de la sidérémie et hyposidérémie

La sidérémie et le coefficient de saturation de la sidérophiline sont revenus à des taux normaux et souvent inférieurs à la normale. Il faut insister sur le fait que la chute de la sidérémie doit être retrouvée au moins à deux examens successifs pour être considérée comme significative.

L'abaissement a été progressif, parfois relativement rapide.

Un chiffre normal ou inférieur a été obtenu après un traitement long et régulier :

— Obs. 1 —	Gag... en 2 ans	après 25 litres de saignées
— Obs. 2 —	Dum... en 3 ans 1/2	après 22 litres de saignées
— Obs. 3 —	Rol... en 5 ans	après 52 litres de saignées
— Obs. 4 —	Sal... en 4 ans 1/2	après 53 litres de saignées
— Obs. 5 —	Abr... en 2 ans	après 30 litres de saignées

L'abaissement de la sidérémie et du coefficient de saturation de la sidérophiline ont paru assez rigoureusement parallèles. Mirouze a noté parfois une influence plus précoce de la thérapeutique déplétive sur le coefficient de saturation.

Enfin, plus souvent qu'un chiffre normal, une hyposidérémie parfois importante a été constatée :

— Obs. Gag..	- 25 μg	- C.S. : 7 %	après 31 litres
— Obs. Dum...	- 60 μg	- C.S. : 22 %	après 25 litres
— Obs. Rol...	- 20 μg	- C.S. : 5 %	après 52 litres
— Obs. Sal...	- 30 μg	- C.S. : 7 %	après 53 litres

III. — Le bilan biologique

A. — Le bilan hématologique.

Il a été très satisfaisant dans l'ensemble. Ceci d'autant plus qu'une légère anémie avait été volontiers observée avant traitement.

Après élimination de leur surcharge en fer, quatre malades ont des chiffres normaux :

- Obs. Sal... : G.R. : 4.900.000 - Hb : 16 g. - V.G. : 1,08 après 46 litres ;
- Obs. Abr... : Gr : 4.600.000 - Hb : 14,6 g. - V.G. : 0,99 après 27 litres ;
- Obs. Dum... : G.R. : 5.300.000 - Hb : 15,4 g. - V.G. : 1 après 22 litres ;
- Obs. Gag... : G.R. : 5.200.000 - Hb : 14 g. - V.G. : 0,89 après 28 litres.

Seul un malade (Obs. Rol...) anémique avant traitement, l'est resté : G.R. = 3.670.000. Hb : 72 %. V.G. = 0,98.

Les variations hématologiques doivent être suivies de près ; nous y reviendrons plus longuement dans un paragraphe ultérieur.

B. — *Le bilan protéique.*

Il est totalement satisfaisant dans les cinq cas. Jamais une hypoprotéïnémie n'a été observée. Il n'y a jamais donc eu nécessité de pratiquer des réinjections ds plasma préconisées lors des traitements déplétifs par des auteurs comme Davis et Arrowsmith ou Darnis, qui ont utilisé des déplétions plus massives et plus rapprochées.

C. — *Le bilan hépatique.*

Les réactions de floculation étaient, dans trois cas, négatives avant tout traitement. Dans les deux autres cas (Obs. 3 et 4), il existe une amélioration :

	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>
Obs. 3 :		
Mac Lagan	8	2,25
Hanger	+ +/+	+ +
Obs. 4 :		
Mac Lagan	2	2
Hanger	+ +	+
Rouge colloïdal .	+ +	+

Le taux de prothrombine est normal ou subnormal dans tous les cas : Obs. 1 = 85 % ; Obs. 2 = 98 % ; Obs. 3 = 88 % ; Obs. 4 = 84 % ; Obs. 5 = 100 %.

L'amélioration de la fonction hépatique semble donc avoir été nette. Williams a également constaté ce fait en étudiant l'évolution favorable de l'épreuve à la B.S.P. après saignées répétées.

D. — *Le bilan de la glycorégulation.*

Initialement, trois de nos malades présentaient un diabète, un autre un état paradiabétique, le dernier ne présentait aucun trouble de la glycorégulation.

Au moment de leur dépigmentation, un seul gardait un diabète important (Obs. 5) nécessitant 12 à 18 unités d'insuline par jour, mais contre 70 unités initialement. Les deux autres malades avec diabète initial, ne présentaient plus que des états diabétiques légers : l'un jugulé par le régime seul (Obs. 1), l'autre par un comprimé de glucidorol par jour (Obs. 2). Le malade (Obs. 4) présentant un état paradiabétique initial avait une courbe d'hyperglycémie provoquée normale.

Dans l'ensemble, l'amélioration des troubles de la glycorégulation a donc été importante. L'interprétation en reste un peu hypothétique. Le rôle de la diminution de la surcharge en fer du pancréas ou de l'hypophyse est possible et logique, puisque l'on rend responsable cette surcharge des troubles de la glycorégulation.

IV. — *La dépigmentation hépatique*

Une première constatation macroscopique a été caractéristique : le cylindre hépatique prélevé ne présentait plus la coloration rouille constatée lors du prélèvement pratiqué avant traitement.

Histologiquement, dans quatre cas sur cinq, la surcharge en pigments d'hémosidérine a totalement disparu. Dans

le cinquième cas, ont été constatées de « très légères traces de pigments ». Nous avons néanmoins cru pouvoir parler de dépigmentation pour cette observation, d'une part si l'on considère l'importance de la surcharge pigmentaire initiale, d'autre part parce que cette ponction biopsie hépatique coïncide avec les premiers chiffres normaux de sidérémie.

Par ailleurs, trois remarques peuvent être faites :

— *D'une part*, les lésions de sclérose hépatique restent, bien entendu, inchangées.

— *D'autre part*, Conte fait remarquer à juste titre qu'une seule ponction biopsie hépatique ne permet pas d'affirmer l'état exact du foie et que l'on peut discuter sa valeur lorsqu'elle est pratiquée isolément. En effet, les prélèvements nécropsiques ont fait remarquer à beaucoup, une inégale répartition du fer dans le foie. Cependant, et Conte le précise lui-même, la multiplication des exemples de dépigmentation permet une extrapolation.

— *Enfin*, on peut se demander si la seule disparition de l'hémosidérine mise en évidence par la coloration de Perls permet d'affirmer que le taux du fer stocké dans le foie est devenu normal. La détection du fer par des méthodes histologiques mériterait d'être contrôlée par des dosages chimiques, mais ceux-ci ne sont pas pratiqués de manière habituelle. Nous n'y avons pas eu recours personnellement.

Quoi qu'il en soit, ce bilan anatomique a concrétisé le succès de la thérapeutique déplétive et le problème qui se posait était de savoir si l'on pouvait parler de guérison définitive ou si, comme il était logique de le penser, l'arrêt de toute thérapeutique allait entraîner une recharge de l'organisme en fer ; le premier témoin de cette recharge devant être une nouvelle élévation de la sidérémie. L'étude de quelques cas où tout traitement a été arrêté va nous prouver qu'il en est bien ainsi.

CHAPITRE IV

L'EVOLUTION DE L'HEMOCHROMATOSE DEPIGMENTEE EN L'ABSENCE DE TOUTE THERAPEUTIQUE

I. — Les bases physiopathologiques

Le mécanisme intime du dysmétabolisme responsable de l'hyperabsorption du fer et, partant, de son stockage est encore de nature inconnue.

De même l'action exacte de la surcharge ferrique des organes dans la genèse des troubles cliniques n'a pu être reproduite expérimentalement.

Mais quels que soient ces mécanismes, il apparaît logique qu'après arrêt de toute thérapeutique déplétive ou chélatrice, le processus d'hyperabsorption, qui n'a d'ailleurs jamais cessé, se révèle de nouveau ayant comme témoin une recharge de l'organisme en fer : nouvelle élévation de la sidérémie, et, si on laissait évoluer le processus, la vérification biopsique du foie montrerait sans doute de nouveau une surcharge pigmentaire.

Nous n'en voulons pour preuve expérimentale que les expériences qui ont été possibles avec le fer radioactif 59. Si on fait ingérer 25 microcuries de fer 59, la mesure de la radioactivité fécale pratiquée chez des sujets normaux montre qu'une moyenne de 50 % du fer est absorbé.

Dans cinq cas personnels d'hémochromatoses non encore dépigmentées, on a trouvé des pourcentages d'absorption du fer variant de 72 % à 91 %, 95 % et deux fois 100 %.

Dans deux cas d'hémochromatoses dépigmentées, les résultats ont été de 72 % et 100 %.

Sur ce point, les expériences de Chodos et de ses collaborateurs nous paraissent très significatives. Leurs expériences ont utilisé le fer 59 sous forme de chlorure ferreux et de fer alimentaire.

Ils ont d'abord constaté que l'absorption du fer chez les hémochromatosiques confirmés n'est pas aussi importante que chez les sujets normaux. Ils supposent donc que le fer en excès doit être absorbé pendant la phase de constitution de la maladie.

Et ils confirment cette supposition en démontrant que l'absorption du fer est remarquablement accrue chez les hémochromatiques après qu'ils aient subi une série importante de saignées.

Ils admettent que, après que 12 à 15 grammes de fer aient été soustraits par des saignées de 500 cc hebdomadaires ou bihebdomadaires, l'absorption du fer est approximativement celle que l'on observe chez les sujets carencés en fer.

Ils précisent enfin que cette hyperabsorption persiste même lorsque la concentration du fer sérique est revenue à un taux normal.

Quant au problème du mécanisme intime de cette hyperabsorption, il reste bien obscur. Morgan a émis l'hypothèse que cet accroissement pourrait être lié à la baisse de la réserve en fer dans la muqueuse intestinale, alors que l'on peut, avec d'autres auteurs, attribuer cette hyperabsorption à une augmentation de la sidérophilie tissulaire de cause inconnue.

Quoi qu'il en soit, ces études de l'absorption du fer radioactif ne laissent aucun doute sur ce que sera l'évolution spontanée du malade dépigmenté après arrêt de toute thérapeutique. Elles imposent déjà la nécessité de la continuation probablement indéfinie de la thérapeutique.

II. — L'évolution clinique

Chez nos malades, la suspension du traitement n'a entraîné, semble-t-il, aucune modification clinique : tant du point de vue subjectif : conservation de l'état général ;

— que du point de vue objectif : le volume du foie n'augmente pas.

Il n'y a pas eu, non plus, de modifications patentes des troubles de la glycorégulation.

III. — L'évolution anatomique

Il ne nous est pas possible actuellement de préciser le temps de recharge anatomique en fer. Il paraît néanmoins logique de penser qu'elle est beaucoup plus lente à se reconstituer que la sidérémie à s'élever.

Ceci rend compte qu'il sera bien difficile d'évaluer le temps de recharge puisque chaque fois que la sidérémie s'élèvera, la thérapeutique sera reprise.

Il serait tout au plus possible de pratiquer une ponction biopsie hépatique après reconstitution de l'hyper-sidérémie.

Dans l'observation Sal..., une ponction biopsie a été pratiquée deux mois après le premier chiffre sensiblement normal de la sidérémie, alors que cette sidérémie s'était élevée pendant ces deux mois, en l'absence de saignées, de 70 μ g.

La réponse anatomo-pathologique a été : « pratiquement pas de pigments ».

En somme, la surcharge anatomique est sûrement longue à se reconstituer — peut-être aussi longue qu'elle a été à éliminer — et, dans le cadre de notre étude, cette question nous paraît beaucoup plus théorique que problème pratique.

IV. — L'évolution de la sidérémie

Elle est de loin la plus intéressante, car la plus pratique.

Comme on pouvait donc le prévoir, l'élévation de la sidérémie a été systématique après suspension du traitement dans toutes nos observations.

Si l'on compare les courbes d'évolution de la sidérémie et du coefficient de saturation, on peut observer que leur évolution est assez rigoureusement parallèle.

Il nous a paru intéressant d'essayer de déterminer le temps que met le fer sérique pour remonter dans des chiffres nettement pathologiques.

Pour ce faire, nous avons pu sélectionner quatre périodes où des malades normosidérémiques ou hyposidérémiques n'ont eu aucun traitement (ceci dans deux de nos observations).

En considérant le temps écoulé entre le chiffre de sidérémie le plus bas obtenu et le premier chiffre nettement pathologique, nous observons approximativement dans les deux observations en cause :

— Obs. Rol... : un laps de temps de 7 mois a été retrouvé par 2 fois.

— Obs. Gag... : une première fois la remontée s'est faite en 8 mois ; la seconde fois en 9 mois environ.

Il semble donc qu'une période de 6 à 8 mois environ soit la moyenne du temps de remontée de la sidérémie à des chiffres pathologiques.

En fait, il est beaucoup plus logique de tenir compte des chiffres du départ et de l'hypersidérémie terminale et d'essayer d'en déduire quelle est la rapidité de remontée de la sidérémie dans un temps unitaire : par exemple en un mois.

— Obs. Rol...

(1) augmentation de 20 μg à 310 μg , soit 290 μg en 9 mois

(2) augmentation de 50 μg à 300 μg , soit 250 μg en 7 mois

— Obs. Gag...

(1) augmentation de 70 μg à 285 μg , soit 215 μg en 8 mois

(2) augmentation de 25 μg à 325 μg , soit 300 μg en 10 mois

Ces exemples sont évidemment peu nombreux. Il est néanmoins intéressant d'en tirer des conclusions pour avoir un ordre d'idée de la rapidité de remontée de la sidérémie : un rapide calcul nous montre que tout s'est passé comme si la sidérémie augmentait en moyenne d'environ 30 μg par mois.

On doit donc penser que chez un sujet dont la sidérémie a été abaissée dans les limites de la normale (100 à 140 μg), il faut environ une période de trois mois pour revenir à des chiffres nettement pathologiques.

Ces chiffres sont donc rapidement atteints si l'on s'adresse à des sujets normosidérémiques et non hyposidérémiques.

En fait, l'expérience prouve que ce n'est là qu'un ordre d'idée et qu'en réalité les choses se passent un peu différemment, car l'augmentation de la sidérémie n'est pas toujours régulièrement croissante chez le malade sans traitement.

En effet, il semble assez constant (tout au moins dans l'observation Gag..., qui est celle pour laquelle nous possédons la série la plus longue de dosages répétés de la sidérémie) que dans une première phase la sidérémie ne s'élève que modérément, puis lui succède une élévation plus rapide.

— Obs. Gag...

Première remontée de la sidérémie :

- augmentation de 100 μg en 7 mois
- puis augmentation de 115 μg en 40 jours.

Deuxième remontée :

- augmentation de 95 μg en 8 mois 1/2
- puis augmentation de 115 μg en 50 jours.

Ainsi le chiffre moyen mensuel que nous avons établi ne représente qu'une moyenne de ces deux phases et, en réalité, après qu'une sidérémie ait été notablement abaissée, il semble exister une période de 3 à 4 mois où toute remontée importante semble écartée.

Le problème thérapeutique que pose l'ensemble de ces remarques est donc de savoir si on a intérêt à mettre ces malades en hyposidérémie pour autoriser une abstention thérapeutique plus longue (en tenant compte du fait théorique que l'absorption serait plus importante chez les hyposidérémiques) ou bien si l'on doit traiter plus régulièrement ces malades en les maintenant au voisinage de la normosidérémie.

Enfin, il faut faite intervenir dans cette question l'importance de la surveillance hématologique que nous allons envisager maintenant.

CHAPITRE V

LE TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE APRES DEPIGMENTATION

I. — Les problèmes de tolérance du traitement déplétif au long cours qui peuvent se poser. La surveillance hématologique

Avant d'envisager à proprement parler la conduite thérapeutique chez le malade dépigmenté, il nous apparaît donc nécessaire d'aborder les problèmes que peut poser un traitement déplétif au long cours.

En effet, et tous les auteurs ont envisagé ce problème, on peut redouter chez ces malades des désordres hématologiques tant est importante la quantité de sang qui a déjà été soustraite, tant est nécessaire la reprise d'autres saignées et ceci de manière indéfinie, semble-t-il, tant peuvent être bas certains chiffres de sidérémie après traitement.

Nous parlons seulement de désordres hématologiques car il semble bien que pour la plupart des auteurs la soustraction répétée de plasma n'ait jamais entraîné d'hypoprotéïnémie ou d'anémie par carence protéique.

Pour ce qui est de nos observations, après des déplétions importantes de sang, les chiffres des protides sanguins ont toujours été satisfaisants.

A noter, que certains (Mirouze) ont insisté sur la possibilité de baisse des plaquettes particulièrement d'ailleurs lors de la phase initiale du traitement déplétif. Nous n'avons personnellement observé aucune modification à ce sujet.

Il n'a pas été noté non plus de modifications des leucocytes sinon une élévation fréquente du taux des éosinophiles.

La surveillance hématologique (numération des globules rouges -- dosage de l'hémoglobine) a été pratiquée régulièrement par tous les auteurs.

Tous ont mis en relief la remarquable tolérance hématologique aux saignées. Ceci tout au moins avant dépigmentation car la capacité de synthèse médullaire est alors largement assurée dans cette maladie par les stocks de fer.

Il est donc intéressant d'envisager ce qui se passe chez des malades hyposidérémiques.

Nous avons relevé parmi nos observations, 7 chiffres remarquablement bas de fer sérique et nous les avons mis en parallèle avec les résultats hématologiques contemporains.

(Ils nous sont fournis par trois de nos observations) :

Obs. Gag...	<i>Sidérémie</i>	<i>G.R.</i>	<i>Hb</i>
1	25 µg	4.550.000	11,8
2	50 µg	5.200.000	15
3	45 µg	4.800.000	12,5
Obs. Rol...			
4	20 µg	3.670.000	11,5
5	50 µg	3.180.000	10,7
6	74 µg	2.820.000	9,4
Obs. Sal...			
7	30 µg	4.400.000	10,2

Ainsi pour ces 7 chiffres hyposidérémiques, les modifications hématologiques sont diverses :

1° *Sidérémie* N° 2. — Pas de modifications, le malade reste normoglobulique et normochrome.

2° *Sidérémies* N° 1, 3, 7. — La numération des globules rouges est sensiblement normale ; par contre, l'hémoglobine est un peu basse :

1. V.G. = 0,9

3. V.G. = 0,75

7. V.G. = 0,8.

3° *Sidérémies* N^{os} 3, 4, 5 (concernant la même observation Rol...).

Il existe une anémie avec baisse relativement importante de l'hémoglobine.

Ces résultats engendrent quelques remarques :

— Ils ne sont pas constants et varient avec les sujets.

— La baisse de l'hémoglobine est plus constante que la diminution du nombre des globules rouges — comme en témoignent les 3 valeurs globulaires du 2^e groupe de sidérémies.

Enfin la seule baisse importante des chiffres hématologiques concerne la même observation (Rol...).

L'anémie s'est accrue en septembre 1964 (G.R.=2.820.000 - Hb=9,4 g) après qu'un total de 1,500 l. de saignées (en 4 fois) ait été nécessaire, réparties sur 1 mois 1/2 environ.

Il faut toutefois noter qu'il s'agissait d'un malade anémique déjà avant tout traitement (G.R. = 3.700.000) et que cette anémie, contrairement à ce qui a été généralement observé, ne s'est pas corrigée mais aggravée sous traitement.

Nous sommes donc naturellement amenés à envisager la possibilité de « risques hématologiques » dans ces traitements déplétifs au long cours à poursuivre probablement indéfiniment.

En fait, il faut avant tout reconnaître que l'anémie hypochrome entraînée par la soustraction globulaire et ferrique dans la pratique des saignées répétées, peut être considérée comme un témoin de l'efficacité thérapeutique.

Les auteurs américains ont adopté la fréquence des saignées au maintien d'une anémie hypochrome modérée permettant par la stimulation de la régénération médullaire une utilisation maxima du fer mobilisé. Tous ont

insisté sur le fait que la déglobulisation dans ces cas se corrige toujours après cessation des saignées.

Dans l'observation Rol..., un arrêt des saignées de 3 mois a déjà permis une correction partielle de l'anémie (3.510.000 contre 2.820.000 - Hb : 10,9 contre 9,4).

Duffy et Meister (U.S.A.) font état d'une observation d'hémochromatose idiopathique traitée par saignées depuis 1955, dépigmentée en 1958 (Fer sérique à 22 μ g - Ponction-biopsie montrant la disparition de la surcharge pigmentaire). Le malade, dont on avait malgré tout continué les saignées de manière continue, a présenté quelques mois après sa dépigmentation une importante anémie : hématocrite 28 % - hémoglobine 6,8 g (la sidérémie étant alors à 25 μ g).

L'arrêt des saignées pendant 9 mois a vu cette anémie se corriger totalement : hématocrite 45 % - hémoglobine = 14,2 g.

La question qui peut se poser est alors de savoir à partir de quand, chez les sujets hyposidérémiques, le taux de l'hémoglobine va commencer à diminuer.

Ce problème est encore mal élucidé. Néanmoins Morgan a réalisé des hyposidérémies expérimentales chez de jeunes animaux. Cette expérimentation lui a permis de nuancer l'idée généralement admise que tous les stocks de fer peuvent être éliminés avant qu'une baisse de l'hémoglobine apparaisse. Il lui semble plus probable que lors du développement d'une hyposidérémie, le taux de l'hémoglobine reste constant jusqu'à ce que les stocks de fer soient largement éliminés mais qu'il peut commencer à s'abaisser alors qu'un certain stock de fer persiste toujours. Quant à la relation exacte entre hémoglobine et stocks de fer, elle reste encore mal connue.

Quoi qu'il en soit, il ne nous semble pas, à l'heure actuelle, qu'il existe un risque hématologique dans les traitements déplétifs au long cours puisqu'à une hyposidérémie (d'autant plus qu'elle s'accompagnera d'une baisse de l'hémoglobine) répondra une suspension des saignées

qui doit permettre en plus ou moins longtemps un retour aux constantes hématologiques normales.

D'ailleurs la réaction médullaire observée est proche de celle que l'on voit au cours d'anémies secondaires à des hémorragies abondantes en quantité ou par leur répétition ; c'est-à-dire que l'effort de réparation médullaire se marque sur le myélogramme par une augmentation du nombre des formes jeunes et surtout des érythroblastes.

C'est ce qui a été observé par Duffy qui a pratiqué un myélogramme chez son malade lors d'une hyposidérémie à 25 µg, le taux d'hémoglobine étant à 7,3 g - hémocrite = 28 % - taux des réticulocytes = 0,70 %.

« Myélogramme révélant une hyperplasie modérée de la lignée rouge ».

Deux de nos malades ont eu un myélogramme :

— Obs. Gag... - Janvier 1965 :

Sidérémie : 45 µg - G.R. : 4.800.000 - Hb : 12,5 g.

« Moelle riche et très nettement érythropoïétique et plasmocytaire - pigment ferreux ++. Sidérobastes : fer abondant intra et extra-cellulaire » (Dr Morel).

— Obs. Rol... - Décembre 1964 :

Sidérémie : 45 µg - G.R. : 3.150.000 - Hb : 10,9 g.

« Myélogramme normal - avec discrète érythroblastose ».

Cependant, il faut signaler que du fait de leur cirrhose, cette réaction médullaire est relativement modérée correspondant à une moelle hypoplastique comme il est classique de le souligner.

Il est donc bien probable que la lenteur de régénération dans l'observation Rol... correspondant à cette explication.

C'est en effet de nos 5 observations celle qui a toujours présenté l'atteinte hépatique la plus importante.

Une courbe de Price-Jones a été pratiquée dans deux observations :

— Obs. Gag... :

Diamètre globulaire moyen : 7,17 µ - courbe de Price-Jones normale.

— Obs. Rol... :

Diamètre globulaire moyen : 7,7 μ - courbe un peu étalée sur la droite.

II. — Possibilités et attitudes thérapeutiques

L'attitude à adopter est conditionnée par la nécessité impérieuse de reprise des saignées.

Nous essaierons donc d'établir avant tout les modalités possibles d'un traitement déplétif au long cours.

Nous envisagerons ensuite l'intérêt que présente la desferrioxamine tant sous sa forme injectable que sous sa forme orale.

Nous ne reviendrons pas sur les aspects diététiques dont nous avons parlé plus haut et dont il ne faut pas négliger l'importance.

1) LES SAIGNEES

Plusieurs possibilités s'ouvrent en effet quant aux modalités de leur reprise.

Deux solutions sont possibles :

- soit un traitement continu par saignées espacées ;
- soit l'interruption complète des saignées et leur reprise lorsque la sidérémie remonte à des chiffres nettement pathologiques réalisant ainsi une thérapeutique discontinue répondant aux pics hypersidérémiques.

A. — LE TRAITEMENT CONTINU PAR SAIGNÉES ESPACÉES.

Le problème est ici de rechercher la quantité de sang à soustraire à chaque saignée et surtout l'intervalle optimum entre chaque saignée.

La quantité est en fait toujours la même variant avec les auteurs entre 300 et 500 cc ; le seul véritable problème étant celui de l'intervalle à adopter.

Une de nos observations a un traitement de ce type :

— *Obs. Dum...* : On a commencé le traitement « d'entretien » par une saignée de 350 cc tous les mois et demi. La sidérémie s'est notablement élevée et l'on a dû rapprocher le rythme à 350 cc tous les mois. La sidérémie est revenue à des chiffres normaux et y est restée.

Cette première méthode paraît évidemment la plus logique. Elle implique au début la nécessité de « tâtonner » pour trouver l'intervalle optimum entre chaque saignée. Mais elle ne semble convenir qu'aux sujets normosidérémiques dont la sidérémie reste particulièrement stable sous une même thérapeutique.

B. — LE TRAITEMENT DISCONTINU.

Il consiste donc en une reprise de saignées devant une hypersidérémie importante résultant d'une suspension plus ou moins longue de celles-ci. Dans ce cas, les saignées seront en général pratiquées à une fréquence relativement importante jusqu'à l'obtention d'un retour à un chiffre satisfaisant de sidérémie.

Quatre de nos observations ont été traitées dans ces conditions :

-- *Obs. Gag...* : Après une interruption de saignées de 10 mois et une remontée du fer sérique à 285 μ g, on a pratiqué en 2 mois la soustraction de 3 litres de sang ce qui a abouti à une hyposidérémie à 25 μ g. Un nouvel arrêt de 11 mois a vu la sidérémie remonter à 325 μ g. Nouvelle déplétion au rythme de 400 cc tous les 15 jours pendant 2 mois, puis 400 cc tous les 45 jours pendant 3 mois ; au bout de ce temps : hyposidérémie à 50 μ g.

La thérapeutique déplétive a alors été poursuivie sur un mode semi-continu : 4 saignées de 400 cc en 9 mois sans attendre de grandes hypersidérémies. La sidérémie a alors évolué dans des limites satisfaisantes (100 à 150 μ g).

Cette attitude se justifie d'autant plus chez ce malade dont le bilan hématologique a toujours été très satisfaisant. Par la suite, un nouvel arrêt de saignées de 5 mois a vu la sidérémie remonter à 250 μg . Deux saignées de 400 cc pratiquées en l'espace de 15 jours a suffi à remettre le malade en hyposidérémie (45 μg).

— *Obs. Rol...* : Après une thérapeutique déplétive importante (400 cc tous les 20 jours pendant 6 mois) nécessitée par une sidérémie haute (310 μg : résultat de 9 mois d'arrêt des saignées), ce malade étant retombé à 50 μg a été saigné encore une fois (400 cc), puis arrêt de saignées de janvier 1964 à août 1964 (remontée à 300 μg). Un total de 3 saignées de 400 cc et une saignée de 300 cc en moins de 2 mois a été suffisant pour faire retomber la sidérémie à 75 μg .

— *Obs. Sal...* : Après un arrêt des saignées ayant abouti à une sidérémie à 250 μg , la thérapeutique a été reprise au rythme de 400 cc tous les 10 jours pendant 3 mois et de 450 cc tous les 10-12 jours pendant 4 mois : hyposidérémie à 45 μg . Nouvel arrêt.

— *Obs. Abr...* : Après un arrêt des saignées en avril 1964 (sidérémie = 100 μg), la sidérémie remonte en octobre 1964 à 240 μg ; 3 saignées de 600 cc (1 par mois pendant 3 mois) abaissent la sidérémie à 185 μg en février 1965.

Une remarque s'impose avant toute chose : Dans beaucoup de cas (*Obs. Gag...*, *Obs. Rol...*, *Obs. Abr...*) de même que dans l'observation rapportée par Duffy et Meister, nous avons été heureusement satisfaits par la facilité d'obtention d'une chute de la sidérémie même à partir de chiffres élevés et par un total relativement modeste de saignées (0,8 l, 1,5 l, 1,8 l) que l'on peut rapprocher sur un temps assez court. Ceci contraste avec la longueur de temps qu'il a fallu pour obtenir l'abaissement initial de la sidérémie.

Ce fait est parfaitement logique chez des malades dont la surcharge pigmentaire viscérale n'a sûrement pratiquement pas commencé à se reconstituer.

Si cette thérapeutique peut paraître moins satisfaisante pour l'esprit, elle nous a donné en pratique dans tous les cas entière satisfaction. Néanmoins, il semble qu'une attitude éclectique soit de mise s'adaptant à chaque cas et guidée par le bilan hématologique.

2) LA DESFERRIOXAMINE INJECTABLE

Deux malades sur nos 5 observations ont reçu après dépigmentation de la desferrioxamine injectable.

— *Obs. Sal...* : Ce malade a reçu un traitement continu pendant 2 mois : 1.500 mg par jour soit 90 g en tout. Néanmoins la sidérémie est remontée à 230 μ g et les saignées ont dû être reprises.

— *Obs. Abr...* : 1 g tous les 2 jours pendant 4 mois, associée à une saignée de 400 cc tous les 10 jours. Résultat satisfaisant mais l'efficacité particulière de la desferrioxamine est donc difficile à juger.

Théoriquement la desferrioxamine injectable devrait dans un traitement « d'entretien » obtenir des résultats satisfaisants. En fait, employée seule (*Obs. Sal...*) elle a paru décevante ; mais il s'agit d'un cas unique.

Néanmoins, Conte a fait remarquer que l'inconstance des résultats obtenus avec la desferrioxamine serait due au fait que la desferrioxamine ne pourrait épuiser que les réserves ferriques facilement mobilisables. Or, dans le cadre de notre étude, ces réserves ont déjà été soustraites par les saignées antérieures. Ainsi, la desferrioxamine injectable verrait sa meilleure indication dans les hémochromatoses non encore traitées, en association avec les saignées.

Darnaud, de même, a remarqué que lorsqu'une cure de desferrioxamine se prolonge, l'importance de la sidérurie quotidienne diminue.

Tout ceci semble donc un peu limiter son emploi dans le traitement des hémochromatoses dépigmentées. Enfin s'ajoute le fait non négligeable que les malades à qui a été laissé le choix entre des injections quotidiennes de desferrioxamine et la reprise des saignées, ont sans hésitation penché pour la seconde solution. Ceci explique d'ailleurs notre expérience insuffisante à son égard.

3) LA DESFERRIOXAMINE ORALE

Keller, Keberle et Wöhler ont bien explicité son rôle de blocage de l'absorption intestinale du fer. Aussi bien chez l'animal que chez l'homme chez qui Wöhler a vérifié à l'aide du Fer 59 que l'administration buccale de desferrioxamine permettait effectivement d'empêcher que le fer soit absorbé dans l'intestin.

Dans cette indication, il conseille d'administrer 250 mg trois fois par jour aux repas.

Un avis contradictoire a été récemment apporté par Hwang et Brown à la suite de leurs expériences avec le Fer 59. Ils ont utilisé, d'une part, du foie et du muscle de poulet marqués, d'autre part, du sulfate ferreux marqué.

Ils ont observé que l'absorption du sulfate de fer marqué était grandement réduite par la desferrioxamine orale et en ont ainsi préconisé son usage dans le traitement de l'intoxication aiguë par le fer chez l'enfant.

Mais l'absorption du fer, disent-ils, lié à une matrice protéique telle que l'hémoglobine, ou telle que les protéines du foie ou du muscle de poulet, n'a pas été influencée de manière significative par la desferrioxamine orale.

Angelino (Italie) a obtenu un remarquable résultat faisant chuter en 27 jours une sidérémie de 350 μg à 182 μg par l'association quotidienne des formes injectable (1.500 mg) et orale (500 mg).

Nous devons néanmoins faire remarquer à ce propos :

— qu'il n'a pas été pratiqué de ponction-biopsie hépatique ;

— que pour ce qui intéresse l'action de la desferrioxamine orale, il ne s'agissait pas d'un sujet dépigmenté et qu'elle était associée à la forme parentérale, ce qui ne permet pas de préjuger de son action isolée.

Nous l'avons employée chez 3 malades de manière assez prolongée :

— *Obs. Abr...* : D'abord associée aux saignées et à la forme injectable, la sidérémie étant ensuite revenue à 100 μg , la forme orale a été administrée seule. La sidérémie s'est élevée de 125 μg en 9 mois, soit environ 14 μg par mois ce qui, par rapport à la moyenne de 30 μg par mois dont nous avons parlé plus haut, serait peut-être une amélioration.

— *Obs. Sal...* : Sous desferrioxamine orale seule pendant 6 mois, la sidérémie est remontée de 80 μg en 8 mois ; le résultat est satisfaisant.

— *Obs. Gag...* : Desferrioxamine orale pendant 4 mois mais avec une saignée de 400 cc le premier mois : hausse légère de la sidérémie.

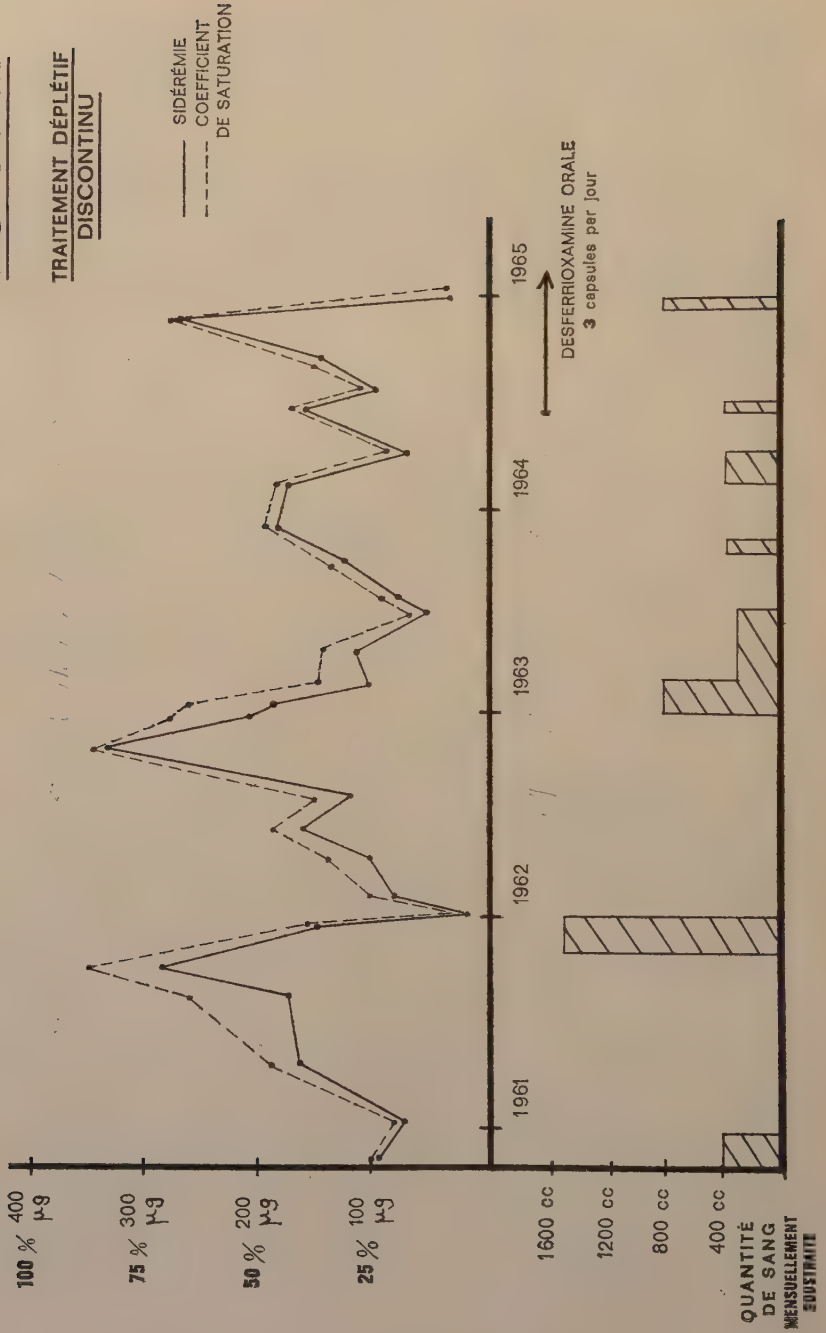
Puis desferrioxamine orale seule pendant 5 mois : remontée de 155 μg , chiffre de l'ordre de celui qu'il aurait été logique de trouver en l'absence de tout traitement.

Donc, dans 2 cas sur 3, il semble y avoir un certain ralentissement de la remontée de la sidérémie.

Notre expérience est trop récente pour apprécier justement son efficacité. Une thérapeutique sur de longs mois et sur un plus grand nombre de sujets permettra peut-être de concrétiser le légitime espoir que constitue cette forme orale. Elle ne saurait être de toute façon qu'une thérapeutique d'appoint, à elle seule insuffisante, mais capable de freiner pour une certaine mesure la reconstitution de la surcharge.

OBS. GAG...

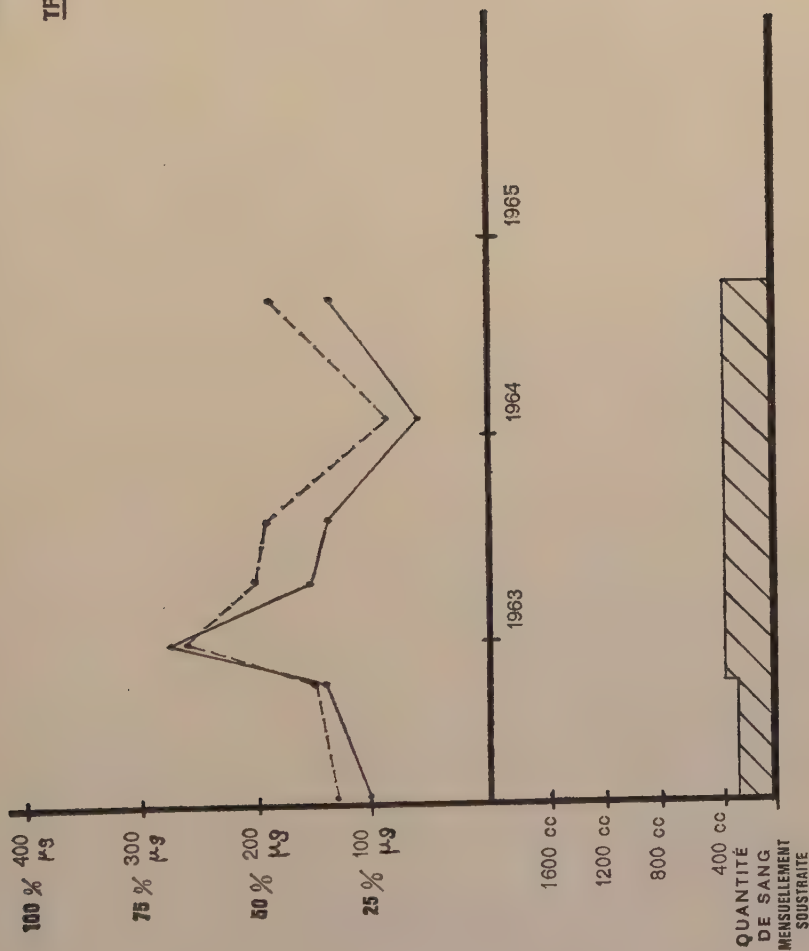
TRAITEMENT DÉPLÉTIF DISCONTINU



OBS. DUM ...

TRAITEMENT DÉPLÉTIF CONTINU

— SIDÉRÉMIE
- - - COEFFICIENT
DE SATURATION



CONCLUSIONS

Cette étude est basée sur cinq observations cliniques d'hémochromatoses dépigmentées qui ont été l'objet d'un contrôle clinique, biologique et anatomique régulier pendant 5 à 7 ans.

Nous avons rappelé les grandes modalités thérapeutiques dans les hémochromatoses où la part essentielle revient aux saignées. Ce sont elles qui ont permis à nos cinq malades d'éliminer leur surcharge en Fer (le total des saignées nécessaires a varié de 22 à 53 litres).

Cette élimination se traduit à la fois par une normalisation du chiffre du Fer sérique et la dépigmentation du tissu hépatique sur les fragments prélevés par ponction-biopsie. L'abaissement du taux du Fer sérique et du coefficient de saturation de la sidérophiline suivent une évolution parallèle. Enfin, le plus souvent (4 fois sur 5) une hyposidérémie a été constatée.

Les études expérimentales par le Fer radioactif ont montré que le processus d'hyperabsorption du Fer persistait comme il était logique de le prévoir. Témoin en est la remontée de la sidérémie chez le malade dépigmenté en l'absence de toute thérapeutique.

L'expérience nous a montré que dans ces conditions, il fallait, en général, 7 à 8 mois pour que la sidérémie remonte à des chiffres pathologiques. Plus précisément nous avons essayé de donner un ordre d'idée de la vitesse de remontée de la sidérémie : elle serait en moyenne de l'ordre de 30 μ g par mois.

De toute manière, la nécessité d'un traitement « d'entretien » de l'hémochromatose s'impose.

Si la surveillance hématologique rigoureuse est nécessaire lors d'un traitement déplétif au long cours, il ne semble pas, à l'heure actuelle, que la nécessité de saignées indéfiniment répétées puisse faire redouter un « risque » hématologique.

Car la méthode des saignées paraît être encore de loin la meilleure pour entretenir la dépigmentation acquise. Dans ce cadre, deux méthodes peuvent être envisagées :

— soit un traitement continu par saignées espacées toutes les 4 à 6 semaines visant à maintenir le malade en normosidérémie ;

— soit un traitement discontinu avec arrêt des saignées pendant 6 à 8 mois lorsqu'a été réalisée une hyposidérémie.

L'emploi de la desferrioxamine injectable nous semble moins intéressant chez le dépigmenté que lors du traitement initial d'une hémochromatose.

Notre expérience à cet égard est toutefois peu importante.

Quant à l'emploi de la forme orale de desferrioxamine, il nous a paru encourageant mais trop récent pour tirer des conclusions définitives de ce légitime espoir thérapeutique qui ne saurait représenter qu'un traitement d'appoint destiné à freiner l'absorption intestinale du Fer alimentaire.

Vu :

Le Doyen,
J.-F. CIER.

Vu :

Le Président de la Thèse,
A. VACHON.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 21 Mai 1965.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBAHARY (C.), RENAUT (J.), LABARBE (P.), GIRAUD (J.). — Le traitement des sidéroses par la Desferrioxamine B. Comparaison avec l'action des deux autres chélateurs. *Presse Médicale*, 70, 57, 2823-26, 1962.
- ALBAHARY (C.), PHU LICH (N.), BOUDÈNE (C.), MARTIN (C.S.). — Traitement de soustraction du fer dans les sidéroses. *Thérapie*, 9, 1, 201, janv.-fév. 1964.
- ANGELINO (P.F.). — La terapia chelante dell'emocromatosi con Desferrioxamina per via orale e parenterale. *Minerva Medica*, 55, 75, 77, 13 janv. 1964.
- BOTHWELL (T.H.), VAN DOORN, WITTKAMPF (W.), DU PREEZ (M.L.) and ALPERT (T.). — The absorption of iron. Radioiron studies in idiopathic hemochromatosis, malnutritional cytosiderosis and transfusional hemosiderosis. *Journ. of Lab. and Clin.*, 41, 6- 836-48, 1953.
- BOYE-NIELSEN (J.). — Influence of Desferrioxamine on the renal excretion of iron. *Acta Med. Scand.*, 173, 4, 499-504, 1963.
- CHODOS (R.B.), ROSS (J.F.), APT (L.), POLLYCOVE (M.), HALKETT (J.). — The absorption of radioiron, labeled foods and iron salts in normal and iron deficient subjects and in idiopathic hemochromatosis. *Journ. Clin. Invest.*, 36, 314-26, 1957.
- CONTE (M.), BODIN (F.), DUHAMEL (Mme). — Le traitement des hémochromatoses par les saignées répétées. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 114, 6, 519-31, 1963.
- CONTE (M.), BODIN (F.), DUHAMEL (Mme). — Le traitement des hémochromatoses par les nouveaux chélateurs (Desferrioxamine). *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 114, 6, 533-38, 1963.
- DARNAUD (C.), DENARD (Y.), VOISIN (R.), LEMOZY (J.). — La Desferrioxamine dans le traitement de l'hémochromatose. *Arch. Mal. App. Digestif Paris*, 53, 3, 334-38, 1964.

- DARNIS (F.). — Pathogénie et traitement des hémochromatoses. *Pathologie et Biologie*, 873-90, 1958.
- DAVIS (W.D.), ARROWSMITH (W.R.). — The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. *Journ. of Lab. and Clin. Med.*, 36, 814, 1950.
- DREYFUS (J.G.), SCHAPIRA (G.). — Métabolisme normal du fer. *Revue du Praticien*, 8, 2979-84, 1958.
- DUFFY (T.J.), MEISTER (M.D.). — Hemochromatosis. Report of a case followed seven years with repeated phlebotomies and liver biopsies. *American Journal of Medicine*, 35, 434-38, sept. 1963.
- DUTHEL (H.L.), CODE (C.F.), OWEN Jr (C.A.). — Absorption of iron from the small bowell of dogs. *Gastroenterology*, 42, 5, 599-611, 1962.
- GIRARD (M.). — Le traitement des hémochromatoses. *Revue du Praticien*, 8, 3041-44, 1958.
- GROSBURG (S.J.). — Hemochromatosis and heart failure ; presentation of a case with survival after three years treatment by repeated venesections. *Inn. Int. Méd.*, 54, 550-59, 1961.
- HELMMEYER (L.), WÖHLER (F.). — Moderne Hämochromatose probleme mit besonderer berücksichtigung der Desferrioxaminbehandlung. *Deut. Med. Wochens.*, 87, 52, 2661-67, 1962.
- HOUSTON (J.C.). — Phlebotomy for hemochromatosis. Effect of removing 22 pints of blood in 16 months. *Lancet*, 268, 766, 1953.
- HOWARD (R.B.), BALFOUR (W.M.), CULLEN (R.). — Extreme hyperferremia in two instances of hemochromatosis with note on the treatment of one patient by means of repeated venesections. *Journ. Lab. Clin. Méd.*, 43, 848, 1958.
- HWANG (Y.F.), BROWN (E.B.). — Effect of Desferrioxamine on iron absorption. *The Lancet*, 16 janv. 1965.
- MIROUZE (J.). — Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées. *Sem. des Hôp. de Paris*, 40, 2299-2310, 8 oct. 1964.
- MÆSCHLIN (S.), SCHNIDER (U.). — Treatment of primary and secondary hemochromatosis and acute iron poisoning with a new, potent iron eliminating agent (Desferrioxamine B). *New England Journ. of Med.*, 269, 57-66, 11 July 1963.

- MORGAN (E.H.). — Experimental hyposiderosis. Iron metabolism (An international symposium). *Springer Verlag*, 1964.
- MYERSON (R.M.), CAROLL (I.N.). — Treatment of hemochromatosis by massive venesections. Report of a case treated by removal of 40 liters of blood in 28 months. *Arch. of Int. Med.*, 95, 349, 1955.
- PIRART (J.). — Traitement de l'hémochromatose par saignées répétées. *Arch. Biol. Méd.*, B 216, 1954.
- PIRART (J.), CARPENT (G.). — Aspects dynamiques de l'hémochromatose. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 18, 1, janv. 1955.
- PETERSON (R.E.), ETTINGER (R.M.). — Radioactive absorption in siderosis (hemochromatosis) of liver. *American Journal of Medicine*, 15, 518, 1953.
- PLANTIER. — Contribution à l'étude du traitement de l'hémochromatose par saignées. *Thèse Lyon*, 1959.
- PLAUCHU (M.). — Réflexions à propos de l'anatomie pathologique des hémochromatoses. *Journal de Médecine de Lyon*, 44, 1521-33, 5 déc. 1963.
- ROBILLARD (F.). — Le traitement de l'hémochromatose primitive par les saignées et la Desferrioxamine. *Thèse Lyon*, 1964.
- ROSSELIN (G.), KONDAKRIS (X.), LUBETZKI (J.), GHETA (J.), TUBINA (M.), AZERAD (E.). — Etude comparée du comportement du fer radioactif dans l'hémochromatose idiopathique et la cirrhose éthylique. *Path. Biol.*, 8, 19-20, 1833-44, 1960.
- SYMPOSIUM DE LUGANO. — Erfahrungen mit Desferrioxamin bei pathologischen Eiseblangerungen. *Schweiz Med. Wochensh.*, 92, 1265-1306, 1962.
- TRIPOD (J.), KÉBERLÉ (H.). — Aspects pharmacodynamiques de la mobilisation du fer dans l'organisme. *Helv. Med. Acta*, 29, 5-6, 674-79, 1962.
- TRIPOD (J.), KÉBERLÉ (H.). — Essais biologiques de la Desferrioxamine. *Helv. Phys. et Pharm. Acta*, 20, 291-93, 1962.
- TUTIN (M.). — Enquête sur les résultats du traitement de l'hémochromatose par les saignées. *Sem. Hôp. Paris*, 17, 729-37, 8 mars 1964.

- VACHON (A.). — Essais de traitement des hémochromatoses par les saignées. *Revue Lyonnaise de Médecine*, numéro spécial, 35, 1958.
- VACHON (A.), LEHMANN (M.), DHERS (A.). — Traitement de 6 cas de cirrhoses pigmentaires par les saignées et les chélateurs. *Lyon Médical*, 12, 457, 1958.
- VACHON (A.), PALIARD (P.), BESSET (C.), PLANTIER (M.). — Quatre cas de cirrhoses pigmentaires traités par les saignées répétées. *Arch. Mal. App. Digestif*, 49, 60, 841-48, 1960.
- VACHON (A.), PALIARD (P.). — Evolution de la cirrhose pigmentaire traitée par les saignées. *Revue Internationale d'Hépatologie*, 12, 8, 1113-24, 1962.
- VACHON (A.), PALIARD (P.). — Traitement des hémochromatoses. Les hémochromatoses. Rapports présentés au XXXIV^e Congrès français de Médecine, Lyon. Masson et Cie, éditeurs, 1963.
- VACHON (A.), PALIARD (P.), TÊTE (R.). — Evolution du diabète des hémochromatoses sous l'influence des saignées et de l'association saignées-Desferrioxamine. *Arch. Mal. App. Digestif*, 52, 1046-51, oct. 1963.
- WHARTIN (A.), PETTERSON, BARR. — Treatment of idiopathic hemochromatosis by repeated phlebotomy. *Ann. Int. Méd.*, 38, 1066, 1953.
- WILLIAMS (H.M.). — Iron metabolism and hemochromatosis. *Medical Times Massachusetts*, 86, 12, 1483-92, 1958.
- WOHLER (F.). — Die therapie der hämochromatose. *Med. Klinik*, 57, 32, 1370-76, 1962.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
<i>Chapitre Premier</i> : OBSERVATIONS CLINIQUES	13
<i>Chapitre II</i> : RAPPEL DE LA CONDUITE DU TRAITEMENT DANS LES HEMOCHROMATOSES	21
1 — Les moyens thérapeutiques	21
2 — Les indications thérapeutiques - le choix du malade	24
3 — Les malades traités dans de telles conditions ..	26
<i>Chapitre III</i> : LES RESULTATS OBTENUS APRES ELIMINATION DE LA SURCHARGE EN FER	29
1 — L'amélioration clinique	29
2 — Normalisation de la sidérémie et hyposidérémie	30
3 — Le bilan biologique	30
4 — La dépigmentation hépatique	32
<i>Chapitre IV</i> : L'EVOLUTION DE L'HEMOCHROMATOSE DEPIGMENTEE EN L'ABSENCE DE TOUT TRAITEMENT	35
1 — Les bases physiopathologiques	35
2 — L'évolution clinique	37
3 — L'évolution anatomique	37
4 — L'évolution de la sidérémie	38

<i>Chapitre V : LE TRAITEMENT DE L'HEMOCHROMATOSE APRES DEPIGMENTATION</i>	41
1 — Les problèmes de tolérance du traitement dé- plétif au long cours qui peuvent se poser - La surveillance hématologique	41
2 — Possibilités et attitudes thérapeutiques	46
1) Les saignées	46
2) La desferrioxamine injectable	49
3) La desferrioxamine orale	50
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57

